

<https://helda.helsinki.fi>

Somaattiset mutaatiot terveyden ja sairauden rajapinnalla

Kelkka, Tiina

2019

Kelkka , T , Savola , P & Mustjoki , S 2019 , ' Somaattiset mutaatiot terveyden ja sairauden rajapinnalla ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 13-14 , Sivut 1256-1263 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo15011> >

<http://hdl.handle.net/10138/320930>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Tiina Kelkka, Paula Savola ja Satu Mustjoki

Somaattiset mutaatiot terveyden ja sairauden rajapinnalla

Somaattiset eli hankinnaiset mutaatiot aiheuttavat syöpää mutta ovat myös luonnollinen osa ikääntymistämme. Klonaaliseksi hematopoiesiksi kutsutaan tilannetta, jossa pahanlaatuisiin veritauteihin, kuten myelodysplastiseen oireyhtymään ja akuuttiin myelooiseen leukemiaan, liittyviä somaattisia mutaatioita kertyy terveisiin verisoluihin. Näiden mutaatioiden ilmaantuminen on osa normaalia ikääntymistämme, mutta viimeaikaisen tutkimustiedon valossa ne toisaalta liittyvät suurentuneen verisyöpäriskin lisäksi myös suurentuneeseen sepelvaltimotautiriskiin ja -kuolleisuuteen. Terveestäkin epiteelikudoksesta löytyy yllättävän suuri määrä somaattisia syöpämutaatioita. Nämä mutaatiolöydökset nostavat esiin kysymyksiä syövän ja normaalin, ikääntymiseen liittyvän solujen klonalisuuden yhtäläisyyksistä. Lähivuosina saanemme myös lisätietoa näiden mutaatioiden merkityksestä kroonisen tulehduksen ja mahdollisesti muidenkin sairauksien laukaisijoina ja ylläpitäjinä.

Somaattisia mutaatioita on kaikkialla. Solunjakautumisen alussa emosolun DNA monistuu eli replikoituu kahdeksi identtiseksi kopioksi. Prosessin aikana DNA-juosteissa olevat tai siihen syntyvät muutokset eli mutaatiot siirtyvät tytär soluun ja edelleen solun kaikkiin jälkeläissoluihin. On arvioitu, että esimerkiksi ihmisen suoliston ja maksan hitaasti uusiutuvat kantasolut saavat keskimäärin 36 uutta mutaatiota joka vuosi (1). Tämä luku

vastaa myös esitettyä arviota noin kourallisesta (muutamasta kymmenestä muutamaan sataan) uudesta somaattisesta mutaatiosta jokaisen solunjakautumisen yhteydessä (2).

Laboratorio-olosuhteissa mutaatioiden keraantymistä on hyvin vaikeaa tutkia luotettavasti. Uusimmat yhden solun sekvensointimenetelmät mahdollistavat yhä tarkemman ja luotettavamman analyysin. Esitetyt arviot mutaatioiden määrästä eri kudoksissa ja solutyypeissä tarkentunevat lähivuosina. Erilaiset mutaatiotyyppit on tiivistetty [KUVAAN 1](#).

Mutageenit, kuten ultraviolettisäteily ja karsinogeenit, vahingoittavat DNA:n rakennetta ja lisäävät mutaatioiden määrää. Syntyvien mutaatioiden tyyppi ja geneettinen konteksti vaihtelevat mutageenin mukaan. Esimerkiksi ikääntymiseen liittyy omanlaisensa DNA-muutos, 5-metyylisytyosiinin (epigeneettisesti muunneltu emäs) spontaani deaminointuminen tyymiiniksi. Myös tupakointiin liittyy omanlaisensa mutaatiokirjo, jonka pääasialliseksi taustatekijäksi on osoitettu tupakansavun karsinogeeni bentspyreeni.

Mutaatioita siis syntyy yhtenä, ja mutaatioituneet solut elävät jatkuvasti osana kudok-

TIETOLAATIKKO 1.

Ituratamutaatiot siirtyvät sukusolujen kautta jälkeläisille.

Somaattiset mutaatiot sijaitsevat ituradan ulkopuolella somaattisissa soluissa ja ilmaantuvat yksilön elinkaaren aikana.

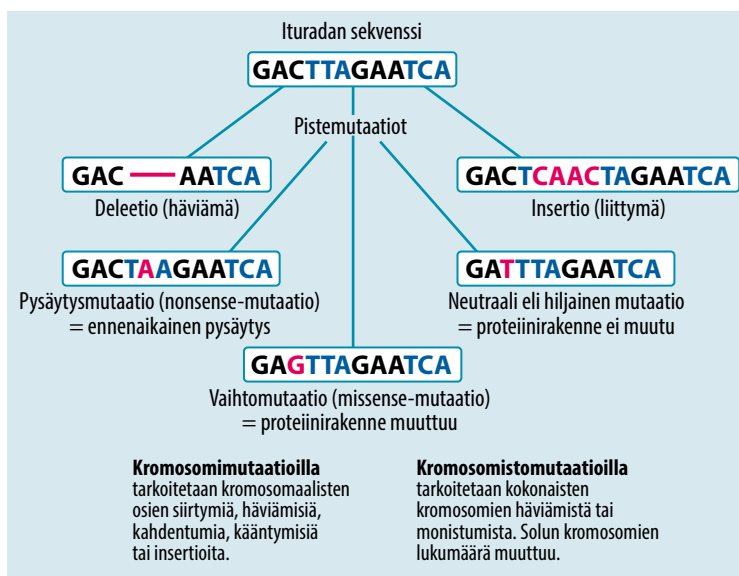
Somaattiset mutaatiot eivät periydy jälkeläisille.

Valtaosa somaattisista mutaatioista on heterotsygoottisia eli ne löytyvät vain geenin toisesta alleelistä.

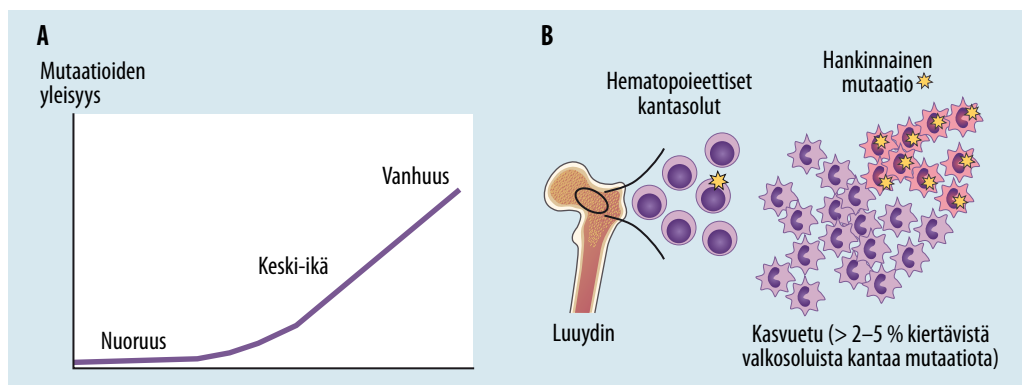
TIETOLAATIKKO 2.

Klooni on yhdestä solusta alkunsa saanut solupopulaatio.

Klonalisoitumisella tarkoitetaan tilannetta, jossa muutama tai vain yksi klooni jakautuu aktiivisesti ja valtaa alaa muilta kudoksen soluilta. Aktiivisesti jakaantuvien kloonien suhteellinen osuus solupopulaatiosta suurenee.



KUVA 1. Useimmat mutaatiot koskevat vain yksittäisiä emäksiä eli ovat pistemutaatioita. Mutaation muutoksena voi syntyä myös useampia emäksiä koskevia deleetioita tai insertioita. Myös kokonaiset geenit, geenialueet tai kromosomaaliset osat voivat monistua tai hävitä. Kromosomiston mutaatiot muuttavat tumen sisältämien kromosomien lukumäärää.



KUVA 2. A) Klonalisen hematopoiesin mutaatiot kerääntyvät verisoluihin iän myötä. Riittävän herkkiä sekvensointimenetelmiä käyttämällä valtaosalta, jopa noin 95 %:lta ikääntyneistä koehenkilöistä löydetään pienen taajuuden klonalisen hematopoiesin mutaatioita (10–12). B) Kun luuytimen hematopoieettisessa kantasolussa tapahtuu somaattinen mutaatio, tämä mutaatio siirtyy kaikille tämän kantasolun tytärsoluille. Klonalisen hematopoiesin mutaatiot antavat solulle kasvuedun, jolloin yhdestä kantasolusta alkunsa saaneiden solujen suhteellinen osuus suurenee. Nykymääritelmän mukaan ilmiötä kutsutaan lyhenteellä CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential), kun leukemiageenissä mutaatiota kantavan, kasvuedun saaneen kloonin koko ylittää 2 % koko veren kiertävistä valkosoluista mutta muita merkkejä pahanlaatuisesta tai dysplastisesta sairaudesta ei ole. Tutkimustiedon lisääntyessä tämäkin, osin sekvensointitekniisiin rajoitteisiin pohjautuva 2 %:n raja-arvo tarkentunee tulevana vuosina.

siamme. Kirjallisuudessa on kuvattu somaattisten mutaatioiden kerääntymistä esimerkiksi maksaan, ohutsuoleen, paksusuoleen, haimaan, hermoihin, poikkijuovaiseen lihaskudokseen ja

ihoon (1,3–7). Terveestäkin ihon ja ruokatorven epiteelikudoksesta voidaan löytää lukuisia somaattisia mutaatioita, joista merkittävä osa on tyypillisiä syöpämutaatioita esimerkiksi

TAULUKKO. Klonaalisisessa hematopoieesissa verisoluihin kertyy mutaatioita, jotka antavat mutatoituneille soluille kasvuedun. Tyypilliset klonaalisen hematopoieesin mutaatiot löytyvät samoista geeneistä kuin useat akuutille myelolaiselle leukemialle tyypilliset mutaatiot. Monet näistä mutaatioista vaikuttavat solujen lisääntymiseen joko epigeneettisten mekanismien kautta tai vaurioittamalla solun DNA-vaurioiden korjausmekanismeja.

Geeni	Biologinen merkitys
<i>DNMT3A</i>	Epigeneettinen säätelijä, DNA:n metylaatio
<i>TET2</i>	Epigeneettinen säätelijä, DNA:n demetylaatio
<i>ASXL1</i>	Epigeneettinen säätelijä
<i>TP53</i>	Kasvunrajoitegeeni, DNA-vaurioiden korjaus
<i>JAK2</i>	Solusignaalointi, sytokiinivaste
<i>SF3B1</i>	Geenien ilmentyminen, silmukointi
<i>PPM1D</i>	p53:n ilmentymisen säätelijä, DNA-vaurioiden korjaus
<i>ATM</i>	Solukierron ja DNA-vaurioiden korjauksen säätely

TP53- ja *NOTCH1*-3-geeneissä (6–9). Näissä tutkimuksissa jokaiselta epiteelin neliösenttimetriltä löytyi useita kilpailevia mutatoituneita soluklooneja. Kudosnäytteiden tunnetut syöpämutaatiot löytyivät suuremmasta osasta tutkittuja soluja kuin harmittomina pidetyt mutaatiot. Yksittäiset syöpämutaatiot antavat siis soluille kasvuedun, mutta eivät yksinään pysty muuttamaan epiteelisolua pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi.

Lisäesimerkki mutaatioiden merkityksestä on havainto siitä, että vanhojen ihmisten poikijuoivaisen lihaskudoksen kantasolut kantavat enemmän somaattisia mutaatioita kuin nuorten verrokkien. Mielenkiintoista on myös, että suurempi mutaatiokuorma liittyy huonompaan lihassolujen erilaistumis- ja jakautumiskykyyn, mikä taas ainakin osittain selittää, miksi kudostemme uusiutumiskyky heikkenee vanhetessamme (4).

Somaattiset mutaatiot verisoluissa osana normaalia ikääntymistä

Myös hematopoieettisiin kantasoluihin kertyy elämän aikana somaattisia mutaatioita, jotka solunjakautumisten yhteydessä periytyvät tytärsoluille. Kun mutaatio antaa solujoukolle kasvuedun, kyseisen solun jälkeläisistä muo-

dostuu kloon, joka hitaasti valtaa kasvavan osan veressä kiertävistä valkosoluista (**KUVA 2**) (10–12). Tätä ilmiötä kutsutaan klonaaliseksi hematopoieesiksi. Siihen liittyvät mutaatiot sijaitsevat tyypillisesti samoissa geeneissä (**TAULUKKO**), joihin rikastuu mutaatioita myös akuutissa myelolaisessa leukemiassa (AML).

Klonaalinen hematopoieesi on hyvin yleistä. Sen esiintyvyys väestössä riippuu käytetyn tutkimusmenetelmän herkkyydestä ja otoksen ikäjakaumasta. Kun käytössä on riittävän herkkiä menetelmiä, käytännössä kaikkien (yli 95 %) 50–70-vuotiaiden koehenkilöiden kiertävistä verisoluista on löydettävissä myelolaisiin verisyöpiin liittyviä mutaatioita (10,13). Tupakoinnin tiedetään edelleen lisäävän klonaalisen hematopoieesin ilmaantuvuutta (14). Mutaatioista huolimatta henkilöiden verenkuva on useimmiten normaali, ja vaikuttaakin siltä, että hematopoieesin klonalisoituminen lienee väistämätön osa vanhenemista (11,15,16).

Klonaalinen hematopoieesi syövän riskitekijänä

Viimeisimmän tiedon valossa klonaalisen hematopoieesin mutaatiot kymmenkertaistavat riskin sairastua hematologiseen syöpään ja samalla suurentavat sepelvaltimotautiriskin noin kaksinkertaiseksi ja kuolemanriskin noin 1,4-kertaiseksi (11,14,17). Toistaiseksi ei ole selvää, milloin klonaalisen hematopoieesin mutaatiot ovat osa normaalia ikääntymistä ja milloin ne uhkaavat yksilön terveyttä.

Yleisimmät klonaalisen hematopoieesin mutaatiot muuttavat kasvunrajoitegeenien *DNMT3A* ja *TET2* koodaamien proteiinien aminohappojärjestystä (**KUVA 2**) (10–12). Proteiinin toimintaa haittaavat eli inaktivoivat mutaatiot näissä geeneissä lisäävät hematopoieettisten solujen proliferaatiota. Osa klonaalisen hematopoieesin mutaatioista aiheuttaa selvästi suuremman syöpäriskin kuin toiset. *TP53*-mutaatioiden aiheuttama AML-riski on jopa kymmenkertainen, kun taas *DNMT3A*- ja *TET2*-mutaatioiden vaikutus verisyövän ilmaantuvuuteen on tuntuvasti pienempi (15, 18). Myös mutatoituneen solukloonin koko vaikuttaa syöpäriskiin, sillä vahvemmin kasvua

edistävät mutaatiot näyttäytyvät usein suurempina kloonina, ja nämä kloonit liittyvät suurempaan syöpäriskiin kuin vain muutamista soluista löytyvät mutaatiot. Vaikka klonaalinen hematopoiesi todistetusti lisää syöpäriskiä, korostamme, että vain noin 0,5–1 % henkilöistä, joilta löytyy klonaalista hematopoiesia, sairastuu leukemiaan seuraavan vuoden aikana (11,14).

Klonaalinen hematopoiesi patogeneettisenä mekanismina autoimmuuteetissa ja sydänsairauksissa

Aplastinen anemia on harvinainen autoimmuunisairaus, jossa potilaan immuunijärjestelmä tuhoaa verta muodostavaa solukkoa. Noin 47 %:lla aplasiapotilaista esiintyy klonaalista hematopoiesia (19). Kun immuunivaste tuhoaa kantasoluja, valikoitumispaineen alla selviävät parhaiten solut, joilla on lisääntymisetu esimerkiksi somaattisen mutaation seurauksena. Tutkimustiedon lisääntyessä opimme yhä paremmin ymmärtämään, mitkä klonaalisen hematopoiesin mutaatiot ohjaavat aplastisen anemian kehittymistä kohti myelodysplastista oireyhtymää ja AML:ää sekä mitkä puolestaan liittyvät taudin parempiennusteiseen, paremmin immunosuppressioon vastaavaan alatyyppiin (20).

Verisyöpäriskin lisäksi klonaalinen hematopoiesi näyttää suurentavan sepelvaltimotautiriskiä (17). Yleisimmät somaattiset geenimuutokset *DNMT3A*- ja *TET2*-geeneissä liittyvät sepelvaltimotaudin ilmaantuvuuteen ja lisäävät sydänperäistä kuolleisuutta (17,21). Alustavaa mekanismitason näyttöä on toistaiseksi vain *TET2*-geenin mutaatioihin liittyvän taudin osalta. Hiirimalleissa *Tet2*-geenin inaktivaatio myelooisen sarjan verisoluissa kasvattaa verisuoniplakkeja ja *Tet2*-puutteiset makrofagit erittävät enemmän tulehdusta lisääviä sytokiineja (17,22). Lisäksi on esitetty, että *TET2*-mutaatiot saattavat liittyä keuhkohtaumatautiin.

Syöpämutaatiot ei-pahanlaatuisten sairauksien taustatekijöinä. Klonaalinen hematopoiesi liittyy verisyöpien lisäksi myös aplasti-

Ydinasiat

- ▶ Somaattiset mutaatiot aiheuttavat syöpää.
- ▶ Elinkaaremme aikana kudoksiimme kertyy somaattisia mutaatioita, joista osa on "syöpämutaatioita".
- ▶ Somaattisten mutaatioiden merkitystä kroonisen tulehdusreaktion laukaisijoina ja säätelijöinä tutkitaan aktiivisesti.

seen anemiaan ja sepelvaltimotautiin. Syövässä esiintyviä sekä muita soluproliferaatiota kiihdyttäviä mutaatioita esiintyy myös verikudoksen ulkopuolella.

Aivojen valtimo-laskimoepämuodostumat altistavat aivoverenvuodolle. Tällaisista epämuodostumista löydettiin aktivoivia *KRAS*-geenimutaatioita jopa yli 50 %:lta tutkimuspotilaista (23). Somaattisten mutaatioiden merkitystä epämuodostumien taustalla tukevat myös laskimoiden epämuodostumista löydetty *PI3K*- tai *RAS-MAP*-signaalireittien mutaatiot (24).

Endometrioosi. Syöpään liittyviä mutaatioita kuten *KRAS*-mutaatioita löytyy myös endometrioosipesäkkeistä noin 25 %:lta potilaista (25). Vaikka verisuoniepämuodostumat ja endometrioosi eivät ole pahanlaatuisia syöpätauteja, niiden patogeenin taustalla on kudosten poikkeava erilaistuminen ja kasvu. Onkin mielenkiintoista seurata, löytyykö vastaavanlaisia proliferaatioon ja solujen erilaistumiseen vaikuttavia mutaatioita myös muiden, patogeenisiltään samankaltaisten tautien taustalta.

***STAT3*-mutaatiot autoimmuuteetin ja syöpien yhteisenä taustatekijänä.** *STAT3* on transkriptiotekijä, joka liittyy tulehdusta edistävään signaalintiekaskadiin (KUVA 3). Aktivoivat, heterotsygoottiset *STAT3*-mutaatiot lisäävät tulehdusta lisäävien ja solujen jakautumiseen liittyvien geenien luentaa, mikä puolestaan muuttaa solun ilmiänsua tulehdukselliseksi ja lisää sen proliferaatiovalmiuksia. Perinnölliset *STAT3*-geeniä aktivoivat ituratamutaatiot aiheuttavat yleistynyttä autoimmuuteettia, kun taas geenin proteiinin toimintaa haittaavat

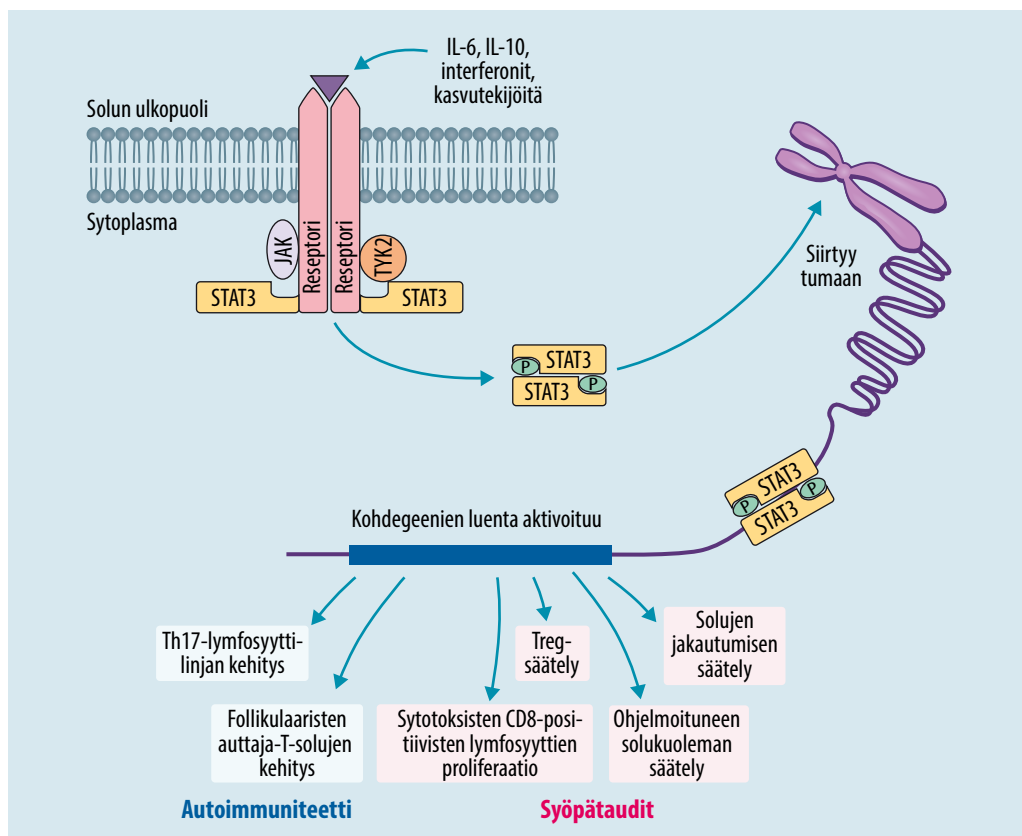
mutaatiot johtavat hyper-IgE- eli Jobin oireyhtymään (26).

LGL-leukemia on harvinainen, krooninen veritauti, joka vaatii hoitoa lähinnä aiheuttaessaan nivelreumaa tai oireisia autoimmuunisytopenioita. LGL-leukemian yhteydessä aktivoivat *STAT3*-mutaatiot ovat yleisiä (40 %:lla potilaista) ja liittyvät myös potilaiden lisääntyneeseen autoimmuunitaipumukseen, kuten nivelreumaan (27). LGL-leukemian ja autoimmunitietin yhteydestä on kirjoitettu Aikakauskirjassa vuonna 2016 (28).

Somaattisten *STAT3*-mutaatioiden on havaittu liittyvän myös autoimmunitettiin. Aplastista anemiaa sairastavien potilaiden äärisveren ja refraktorista keliakiaa sairastavien

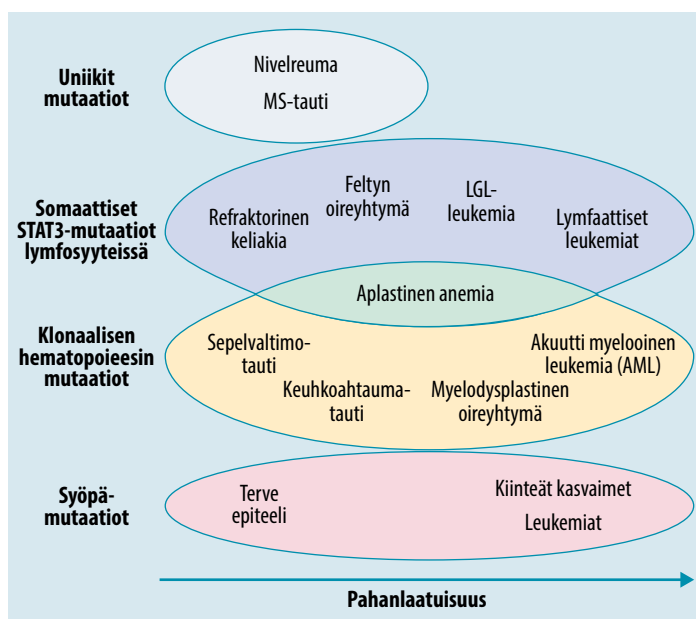
potilaiden ohutsuolen lymfosyyteistä on löydetty aktivoivia *STAT3*-mutaatioita (29,30). Myös nivelreuman harvinaisessa LGL-leukemiasa muistuttavassa alatyypissä, Feltyn oireyhtymässä, esiintyy yleisesti *STAT3*-mutaatioita (31). Nämä kaikki *STAT3*-geenin mutaatiolöydökset on tehty kypsistä lymfosyyteistä, joten kyseessä on tuskin klonaalisen hematopoiesin kaltainen luuytimen kantasolujen häiriötila.

Autoimmuunisairauksien lisäksi somaattisia *STAT3*-mutaatioita esiintyy myös muissa sairauksissa, esimerkiksi tulehduksellisessa maksasoluadenoomassa ja hematologisissa syövässä kuten diffuusissa B-solulymfomassa, NK-soluleukemiassa ja perifeerisessä T-solulymfomassa (32–34).



KUVA 3. JAK-STAT-signaalintie on keskeinen solunsisäinen mekanismi, joka välittää sekä autoimmunitettiin että pahanlaatuisiin sairauksiin liittyviä solutason prosesseja. Kun kuvassa esitettyyn sytokiinireseptoriin sitoutuu esimerkiksi tulehdusreaktiota välittävä IL-6-sytokiini, JAK-kinaasi fosforyloi eli aktivoi *STAT3*-transkriptiotekijän. Aktivoitunut *STAT3* siirtyy tumaan, jossa se säätelee monien niin tulehdukseen kuin pahanlaatuisen kasvuunkin liittyvien geenien luenta.

IL = interleukiini, JAK = januskinaasi, *STAT3* = tulehdusta edistävään signalointikaskadiin liittyvä transkriptiotekijä, TYK2 = tyrosiinkinaasi 2, P = fosforylaatio, Th17 = auttaja-T-solujen alaluokka, Treg = säätelijä-T-solut



KUVA 4. Aktivoivat *STAT3*-mutaatiot ja klonaalisen hematopoieesin mutaatiot yhdistävät syöpätaudit immuunivälitteisiin, tulehduksellisiin sairauksiin. Yksittäisiä somaattisia mutaatioita esiintyy autoimmuunisairauksissa myös ilman suoraa yhteyttä pahanlaatuisten sairauksien kehittymiseen. Syövässä somaattisten mutaatioiden merkitys on selvempi, mutta samoja mutaatioita löydetään myös terveistä kudoksista.

Somaattiset, heterotsygoottisina mutaatioina tavattavat *FAS*- ja *KRAS*-mutaatiot ovat toinen esimerkki geenitason mekanismeista, jotka yhdistävät tulehduksellisia sairauksia ja syöpiä. Nämä mutaatiot voivat aiheuttaa autoimmuunilymfoproliferatiivisen oireyhtymän (ALPS) ja liittyvät myös leukemiaan sekä lymfoomaan (33,35–37).

STAT3-, *FAS*- ja *KRAS*-mutaatiot ovat esimerkkejä siitä, kuinka tunnetut syöpämutaatiot voivat säädellä muidenkin kuin pahanlaatuisten sairauksien taustamekanismeja. Opimme niiden kautta jatkuvasti uutta pahan- ja hyvänlaatuisten sairauksien rajapinnasta.

Muut somaattiset mutaatiot autoimmuunisairauksissa

STAT3-, *RAS*- ja *FAS*-geenimutaatiot sekä klonaalinen hematopoiesi osallistuvat useiden immuunivälitteisten, lymfoproliferatiivisten ja pahanlaatuisten sairauksien patogeneesiin (KUVA 4). Näiden tunnettujen mutaatioiden lisäksi autoimmuunisairauspotilailta löydetään muitakin somaattisia mutaatioita.

Vuonna 2017 julkaistussa artikkelissamme raportoimme, että nivelreumapotilaiden suurista T-lymfosyyttiklooneista löytyy useita sekä solujen elinkaarelle että immunologisille toiminnoille välttämättömien geenien somaattisia muutoksia (38). Aineistossamme mikään geenimutaatio ei toistunut useassa potilaassa. Samoilta potilailta löydettiin myös klonaalisen hematopoieesin mutaatioita, joiden merkitys taudin taustatekijänä on vielä epäselvä (39). Myös MS-tautia sairastavien potilaiden perifeerisistä lymfocytyteistä löytyi hyvin samankaltaisia mutaatioita (40).

Nämä löydökset edustavat uudenlaista lähestymistapaa autoimmuunisairauksien syntymekanismien tutkimuksessa. Somaattisten mutaatioiden ajatellaan muuttavan valkosolujen toimintaa ja immuunijärjestelmän tasapainoa muuttamalla solujen proliferaatioon ja kloonien säilymiseen liittyviä ominaisuuksia, mutta nykytiedon valossa nämä mutaatiot eivät ainaakaan suoraan johda pahanlaatuiseen sairauteen. Mutaatioiden merkitys autoimmuuniteetin puhkeamisessa ja säätelyssä on vielä pitkälti avoin, mutta hypoteettisesti mutaatioiden voidaan

ajatella muokkaavan joko solujen ilmiä tai klonaalisuutta tavalla, joka tukee jo aiemmin taustalla vaikuttanutta autoimmunitaattitaipumusta.

Lopuksi

Somaattiset mutaatiot ovat väistämätön osa vanhenemista. Osalla näistä mutaatioista voi olla kliinistäkin merkitystä, esimerkiksi veren kantasolujen mutaatioilla verisyöpä- ja sepelvaltimotautiriskiä lisäävinä tekijöinä. Toistaiseksi on kuitenkin epäselvää, miten tulisi seurata potilaita, joilla on sairauksille altistavia somaattisia mutaatioita. Tulisiko heidät ottaa

tehostettuun seurantaan? Tarvitsevatko he esimerkiksi tehostettua sepelvaltimotaudin ehkäisyä? Yhdysvalloissa osa klinikoista on jo perustanut klonaaliseen hematopoieesiin erikoistuneita vastaanottoja potilaiden informointia, seurantaa ja sydän- ja verisuonitautien ehkäisyä varten.

Tulevien vuosien aikana selvinnee, miten somaattiset mutaatiot säätelevät kehomme toimintoja myös syöpäbiologian ulkopuolella. Oppinemme, miten somaattiset geenimuutokset osallistuvat kroonisen tulehduksen säätelyyn, ja kenties somaattisten mutaatioiden avulla voidaan tulevana vuosina kohdentaa muidenkin kuin syöpätautien yksilöllistettyä hoitoa. ■

TIINA KELKKA, FT, dosentti

PAULA SAVOLA, LT

Hematologinen tutkimusyksikkö, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

SATU MUSTJOKI, LT, professori

Hematologinen tutkimusyksikkö, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma ja kliinisen kemian ja hematologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Tiina Kelkka: Ei sidonnaisuuksia

Paula Savola: Apuraha (Suomen lääketieteen säätiö)

Satu Mustjoki: Apuraha (Novartis, Pfizer, Orion, Bristol-Myers Squibb), luento-/asiantuntijapalkkio (Bristol Myers Squibb, Novartis)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY

Somatic mutations in health and disease

Somatic i.e. acquired mutations cause cancer. Additionally, somatic mutations accumulate in our cells as part of normal ageing. With clonal hematopoiesis, we refer to a phenomenon in which somatic mutations in genes associated with blood cancer (myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia) accumulate in healthy blood cells. Clonal hematopoiesis is a part of our normal ageing. In addition to malignant disease, it has been shown to associate with increased risk of cardiovascular disease and mortality. Similarly, healthy epithelial cells harbor a surprisingly large amount of cancer-associated mutations. The identification of somatic mutations in healthy tissues has raised a question about both the similarities and differences between normal ageing and malignant disease. The following years will yield additional information clarifying the role of somatic mutations in chronic inflammation and other diseases.

KIRJALLISUUTTA

1. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, ym. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 2016; 538:260–4.
2. Milholland B, Dong X, Zhang L, ym. Differences between germline and somatic mutation rates in humans and mice. *Nat Commun* 2017;8:15183.
3. Enge M, Arda HE, Mignardi M, ym. Single-cell analysis of human pancreas reveals transcriptional signatures of aging and somatic mutation patterns. *Cell* 2017;171: 321–30.
4. Franco I, Johansson A, Olsson K, ym. Somatic mutagenesis in satellite cells associates with human skeletal muscle aging. *Nat Commun* 2018;9:800.
5. Abyzov A, Tomasini L, Zhou B, ym. One thousand somatic SNVs per skin fibroblast cell set baseline of mosaic mutational load with patterns that suggest proliferative origin. *Genome Res* 2017;27:512–23.
6. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, ym. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015;348:880–6.
7. Bae T, Tomasini L, Mariani J, ym. Different mutational rates and mechanisms in human cells at pregastrulation and neurogenesis. *Science* 2018;359:550–5.
8. Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, ym. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature* 2019;565:312–7.
9. Martincorena I, Fowler JC, Wabik A, ym. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science* 2018; 362:911–7.
10. Young AL, Challen GA, Birmann BM, ym. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 2016;7:1–7.
11. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, ym. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488–98.
12. Busque L, Buscarlet M, Mollica L, ym. Concise review: age-related clonal hematopoiesis: stem cells tempting the devil. *Stem Cells* 2018;36:1287–94.
13. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, ym. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood* 2017;130:742–52.
14. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, ym. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477–87.
15. Abelson S, Collord G, Ng SWK, ym. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 2018;559: 400–4.
16. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell* 2018; 22:157–70.
17. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, ym. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:111–21.
18. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, ym. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med* 2018;24:1015–23.
19. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, ym. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:35–47.
20. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 2016;128:337–47.
21. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, ym. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol* 2019;4:25–33.
22. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, ym. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 2017;355:842–7.
23. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, ym. Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 2018;378:250–61.
24. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, ym. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet* 2009;41:118–24.
25. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, ym. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 2017;376:1835–48.
26. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, ym. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014;46: 812–4.
27. Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P, ym. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1905–13.
28. Savola P, Rajala H, Mustjoki S. LGL-leukemia ja autoimmunitetti – autoimmuunisairauden ja syövän rajapinta hämärtyy. *Duodecim* 2016;132:1328–35.
29. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, ym. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2013;122: 2453–9.
30. Ettersperger J, Montcuquet N, Malamut G, ym. Interleukin-15-dependent T-cell-like innate intraepithelial lymphocytes develop in the intestine and transform into lymphomas in celiac disease. *Immunity* 2016;45:610–25.
31. Savola P, Brück O, Olson T, ym. Somatic STAT3 mutations in Felty syndrome: an implication for a common pathogenesis with large granular lymphocyte leukemia. *Haematologica* 2018;103:304–12.
32. Pilati C, Amessou M, Bihl MP, ym. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med* 2011;208:1359–66.
33. Dufva O, Kankainen M, Kelkka T, ym. Aggressive natural killer-cell leukemia mutational landscape and drug profiling highlight JAK-STAT signaling as therapeutic target. *Nat Commun* 2018;9:1567.
34. Rajala HLM, Porkka K, Maciejewski JP, ym. Uncovering the pathogenesis of large granular lymphocytic leukemia-novel STAT3 and STAT5b mutations. *Ann Med* 2014;46:114–22.
35. Holzelova E, Vonnarbourg C, Stolzenberg M-C, ym. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004;351:1409–18.
36. Niemelä JE, Lu L, Fleisher TA, ym. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and abnormal leukocyte homeostasis. *Blood* 2011;117:2883–6.
37. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, ym. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 2015;47: 1304–15.
38. Savola P, Kelkka T, Rajala HL, ym. Somatic mutations in clonally expanded cytotoxic T lymphocytes in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 2017;8:15869.
39. Savola P, Lundgren S, Keränen MAI, ym. Clonal hematopoiesis in patients with rheumatoid arthritis. *Blood Cancer J* 2018; 8:69.
40. Valori M, Jansson L, Kiviharju A, ym. A novel class of somatic mutations in blood detected preferentially in CD8+ cells. *Clin Immunol* 2017;175:75–81.